CORSO INTEGRATO DI GENETICA

a.a.2011-2012

Prof. Pier Franco Pignatti

15.12.2011

Lezioni N. 57-58

Farmacogenetica

(Neri-Genuardi cap. 31)

Efficacia, tossicità, biomarcatore valido

Variabilità della risposta ai farmaci

Efficacia

Antiipertensivi : inferiore a 60%; antidepressivi: inferiore a 50%; antipsicotici: inferiore a 40%

Tossicità

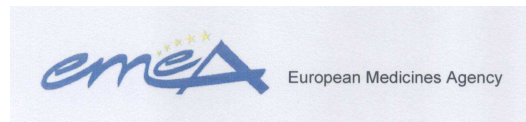
Circa 2 milioni di pazienti ospedalizzati in USA nel 1994 hanno avuto reazioni avverse gravi e circa 100.000 fatali: fra la 4a e la 6a posizione nell'elenco delle cause di morte più comuni, davanti a polmonite e diabete

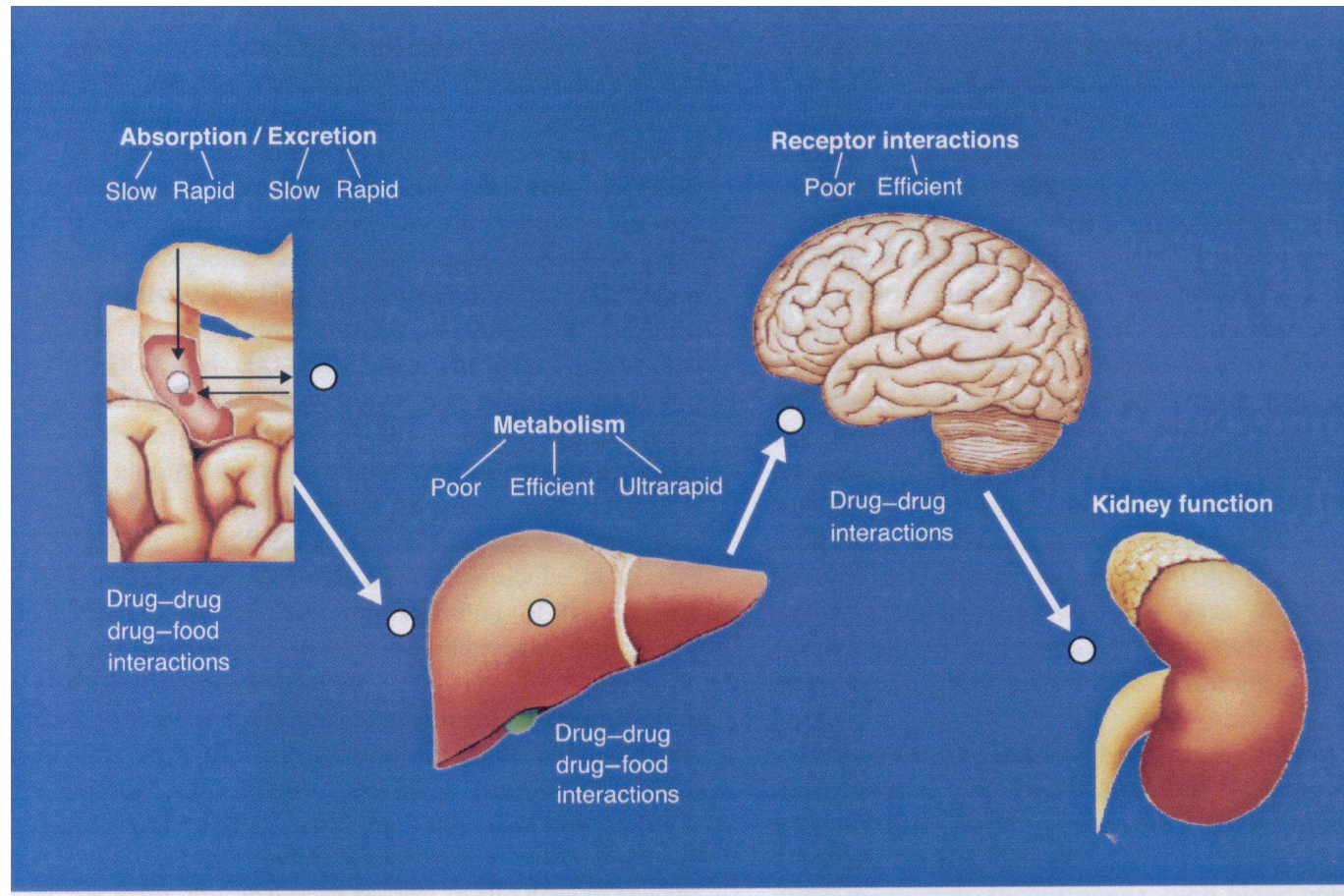
Possibili cause della variabilità degli effetti dei farmaci

- Patogenesi e gravità della malattia
- Interazioni fra farmaci e con il cibo
- Età, sesso, dieta, stile di vita, stato nutrizionale, funzioni renale ed epatica, microflora intestinale, malattie concomitanti
- Aderenza al trattamento
- **Differenze ereditarie**

Farmacogenetica e Farmacogenomica

Farmacogenomica (PGx): lo studio di varianti del DNA e dell'RNA correlate alla risposta ai farmaci

Farmacogenetica (PGt): lo studio di varianti nella sequenza del DNA correlate alla risposta ai farmaci. La farmacogenetica è intesa come parte della farmacogenomica

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002880.pdf

Destino di un farmaco nell'organismo

Ingelman-Sundberg M 2001

Azione dei farmaci

Farmacocinetica

Assorbimento

Distribuzione

Metabolismo

Eliminazione

FC: cosa fa un organismo a un farmaco

Farmacodinamica

Interazione con il bersaglio

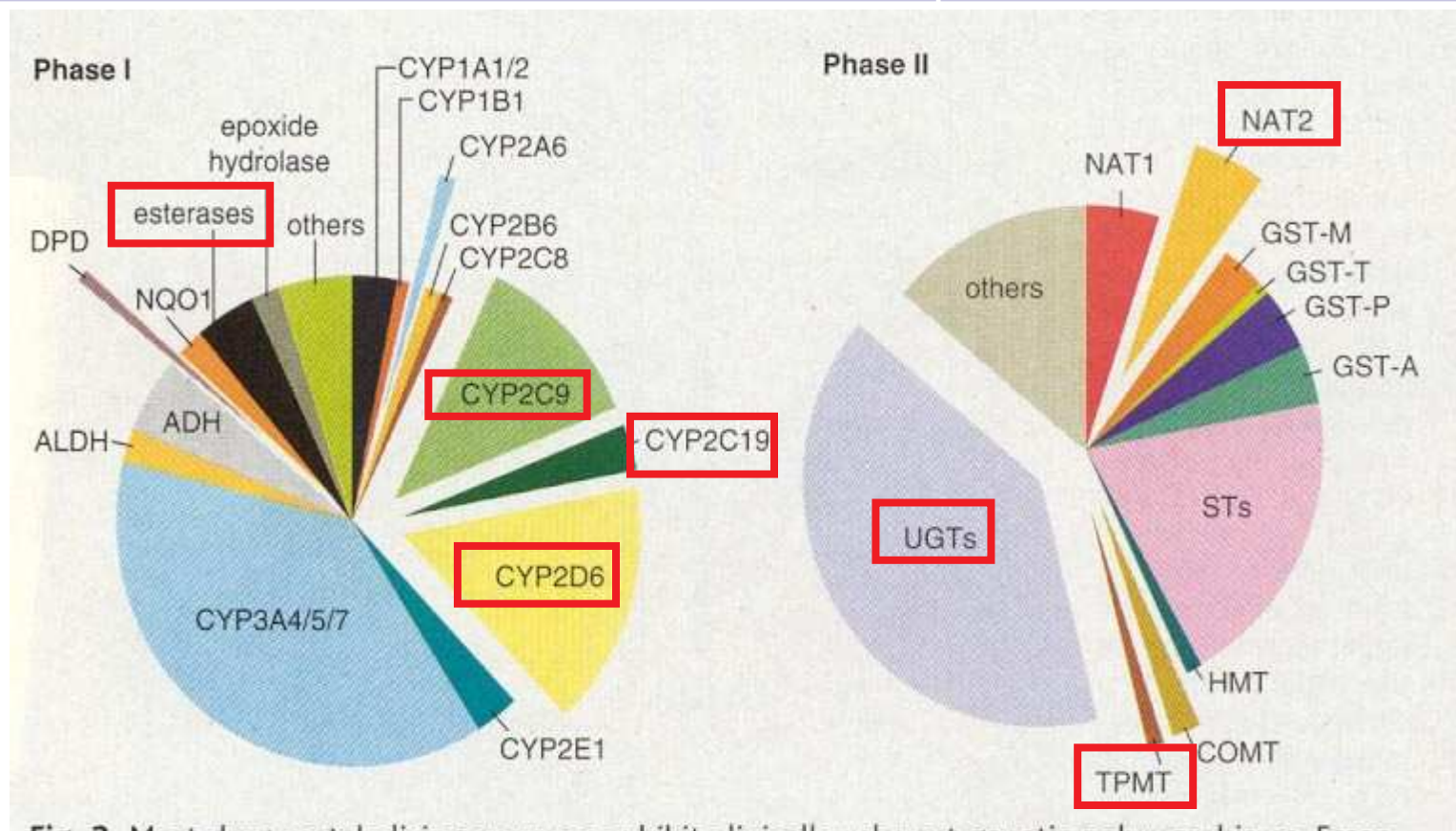
Fattori regolativi

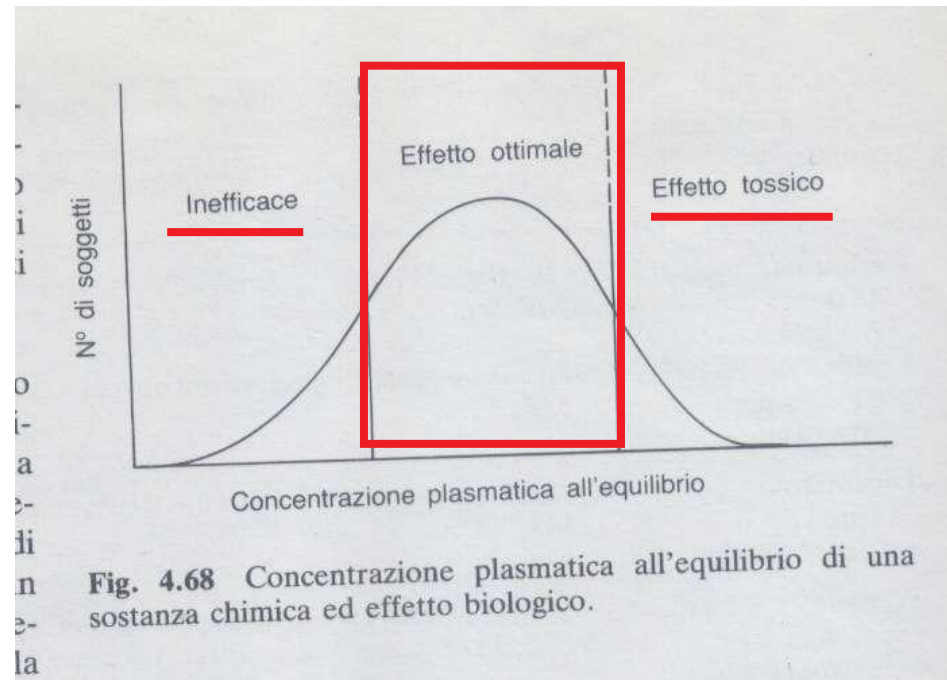
Effetto terapeutico

FD: cosa fa un farmaco a un organismo

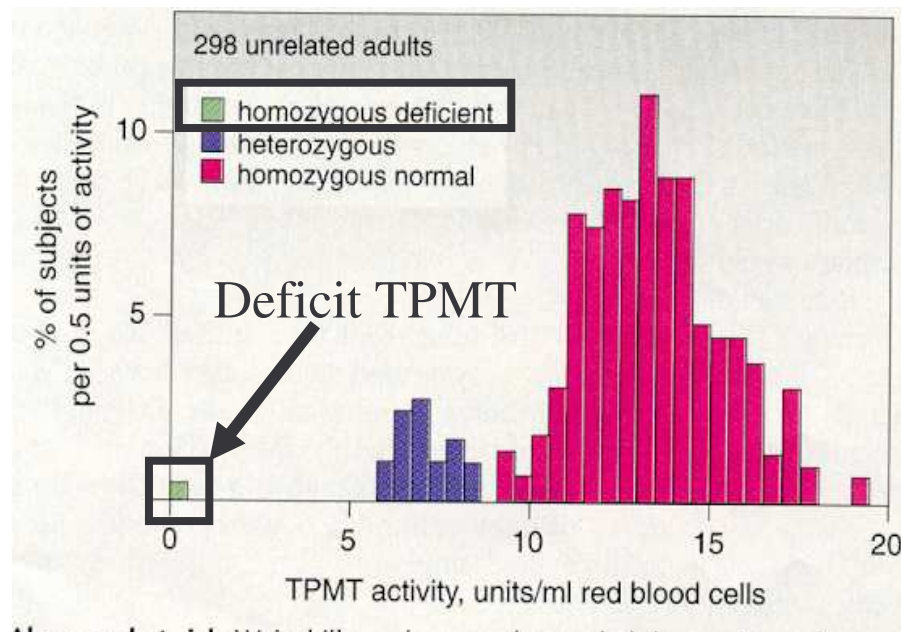
VARIAZIONI GENETICHE NEL METABOLISMO DI FARMACI

Enzimi del metabolismo dei farmaci

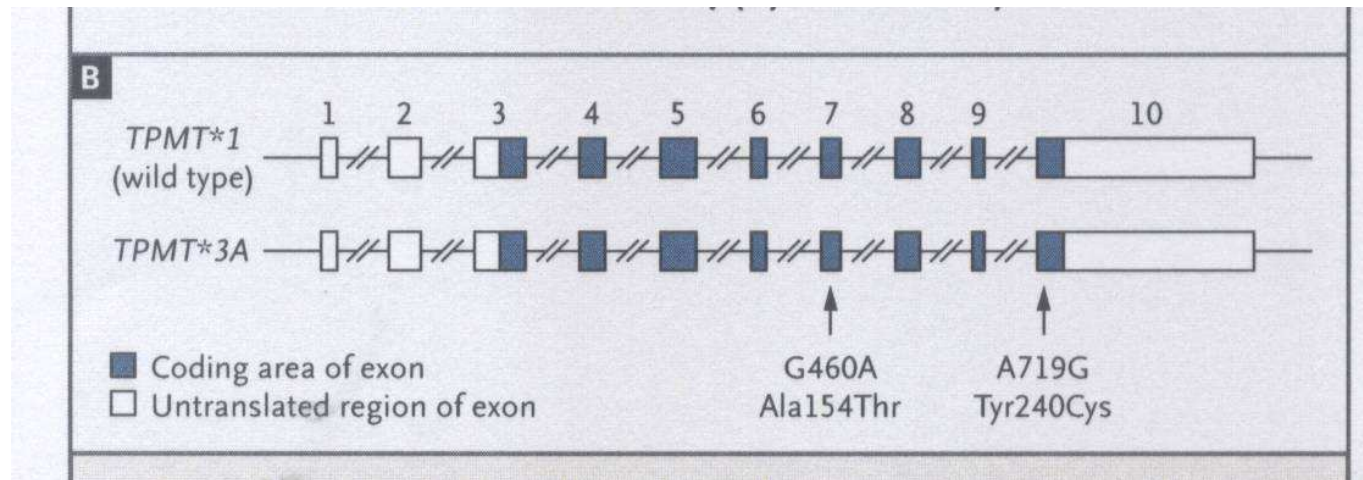
Fase I:Modificazione gruppi funzionali	Fase II: Coniugazione

WE Evans e MV Relling, Science 1999

LIVELLO DI UN FARMACO

L'intervallo terapeutico di un farmaco è compreso fra la quantità minima efficace e la quantità minima tossica

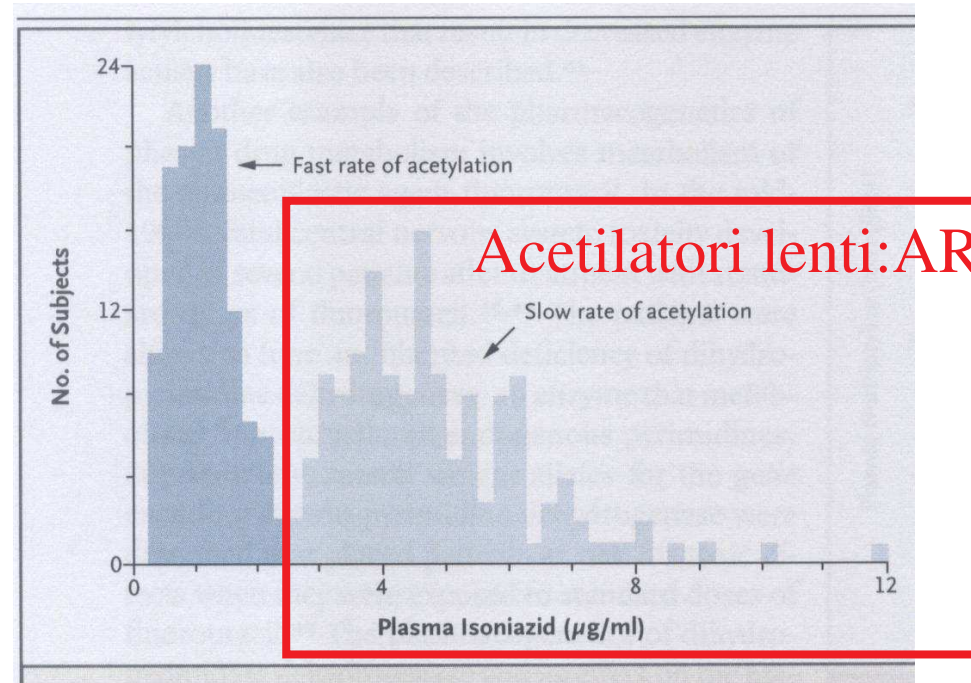
Vogel F e AG Motulsky, Genetica umana, McGraw-Hill II ed. 1988

Reazione avversa ad analoghi delle purine

Aplasia midollare da difetto di catabolismo di immunosoppressivo azatioprina o antitumorali tioguanina e mercaptopurina dovuto al deficit di **tiopurina S-metiltrasferasi (TPMT)**:effetto tossico

Marshall E, Science 2003

Alleli TPMT nei caucasoidi

L’allele **TPMT*3A**, che ha due mutazioni missenso in forte LD ed attività enzimatica assente, è il principale responsabile della distribuzione trimodale

Weinshilbaum R, NEJM 2009

Reazione avversa all'isoniazide

Neuropatia periferica da terapia antitubercolare con isonazide e deficit di **N-acetiltrasferasi 2 (NAT2)** negli acetilatori lenti: effetto tossico

Weinshilboum R 2003

Reazione avversa a Irinotecan

Irinotecan (Camptosar) in Ca metastatico del colon-retto

Omozigoti per l'allele ad attività ridotta dell' **UDP-glucoronosil-trasferasi UGT1A***28 hanno rischio aumentato di neutropenia dopo inizio del trattamento: si dovrebbe considerare una dose iniziale ridotta per questi pazienti.

Eterozigoti: rischio variabile

http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm

I citocromi P450 (CYP)

Sistema enzimatico epatico P450

Nell'uomo ci sono circa 60 citocromi appartenenti a 18 famiglie. Sono coinvolti nel metabolismo di diverse sostanze endogene ed esogene (xenobiotici)

L'ossidazione è la più importante via del metabolismo dei farmaci.

Database varianti: http://www.cypalleles.ki.se/

P450CYP2D6

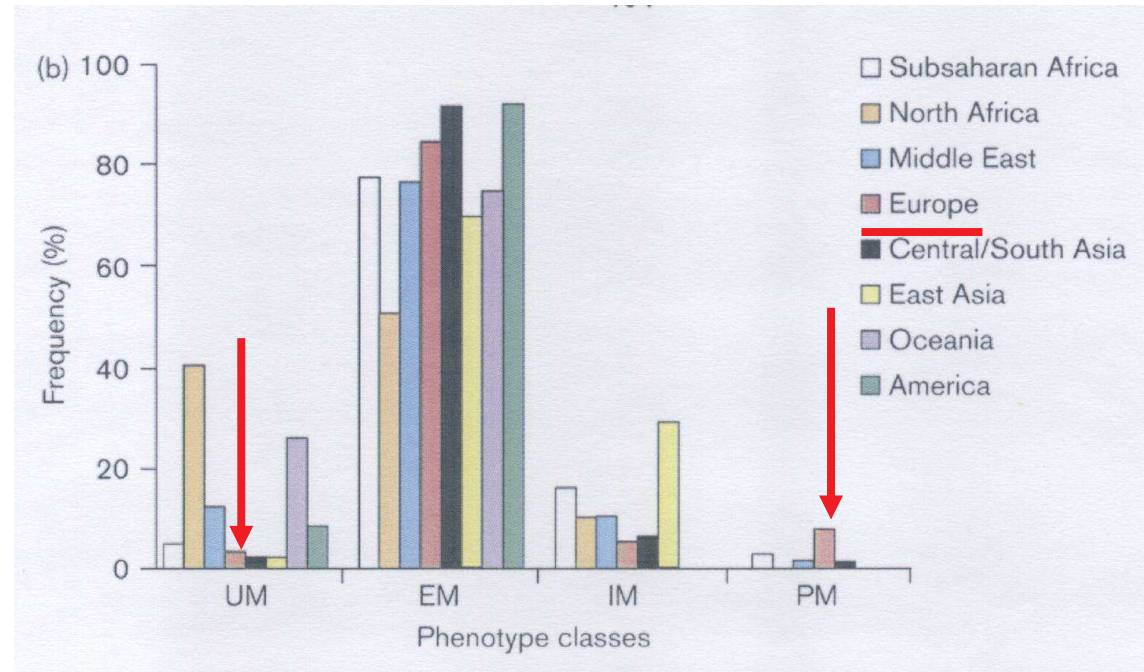
La lista dei substrati include circa il 25% dei farmaci più comunemente usati: tutti gli antidepressivi triciclici, parecchi antipsicotici, alcuni inibitori del reuptake della serotonina, beta bloccanti, antiaritmici, oppioidi, altre sostanze come l'ecstasy, ecc.

Circa il 6-7% della popolazione bianca e' costituito da deboli metabolizzatori che possono sviluppare concentrazioni plasmatiche tossiche in seguito a una dose standard del farmaco

Chip di DNA per CYP2D6 e CYP2C19

Gene screen. Roche and Affymetrix are seeking approval for a new pharmacogenomics device.

Science 302:589, **2003**

Diversità globale di CYP2D6

UM:metabolizzatori ultrarapidi con copie multiple del gene; EM:metabolizzatori estesi; IM:metabolizzatori intermedi; **PM:deboli metabolizzatori**

Sistonen J et al 2007

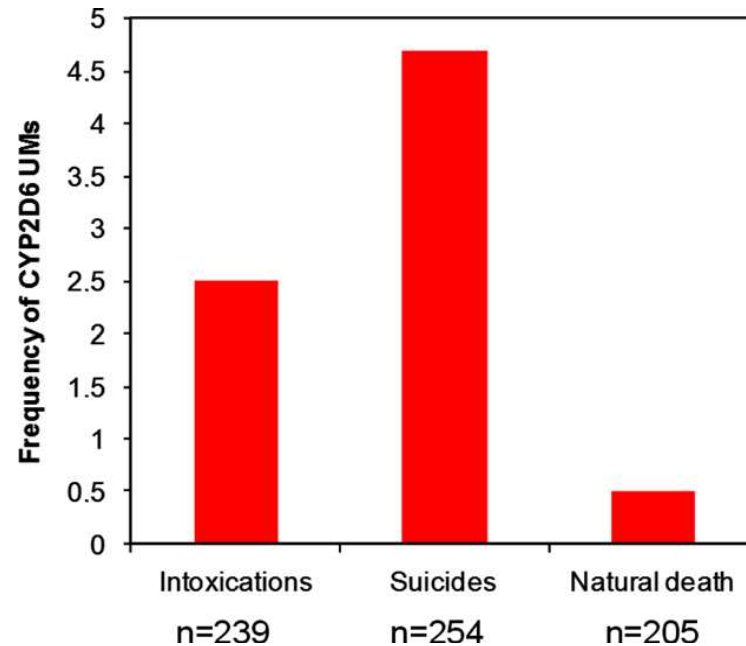
Un caso clinico di farmacogenetica

Donna di 42 anni affetta da **depressione**, trattata con 100 mg/die nortriptilina

Sviluppa livelli sierici tossici del farmaco. Gravi reazioni avverse: difficoltà accomodazione, ritenzione urinaria, grave costipazione, intervallo PQ allungato e allargamento QRS

Farmaco sospeso. Test sparteina dimostra che è **debole metabolizzatrice**

Trattamento ripreso con dose ridotta a 25 mg/die: scomparsa della depressione e assenza di effetti collaterali

Efficacia della terapia antidepressiva

Frequenza 9x in suicidi indica che **soggetti UM** non hanno avuto una risposta appropriata alla terapia antidepressiva

Ingelman-Sundberg M, SC Sim 2010

Effetti tossici della terapia

I soggetti UM convertono più rapidamente l'antidolorifico **codeina** nel metabolita attivo, la morfina: i livelli sierici di morfina sono elevati. Anche con dosaggio normale possono mostrare sintomi di iperdosaggio, come sonnolenza estrema, confusione mentale, respiro superficiale.

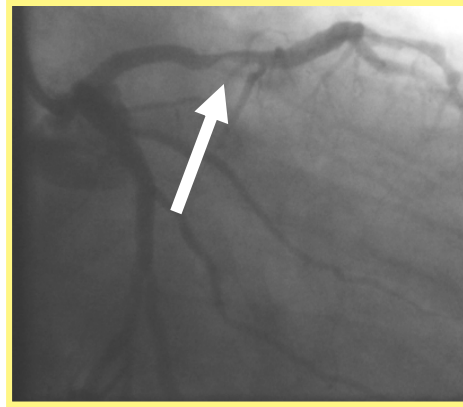
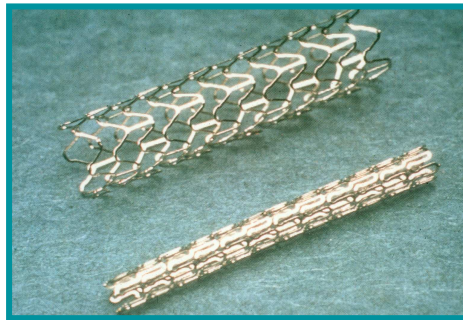
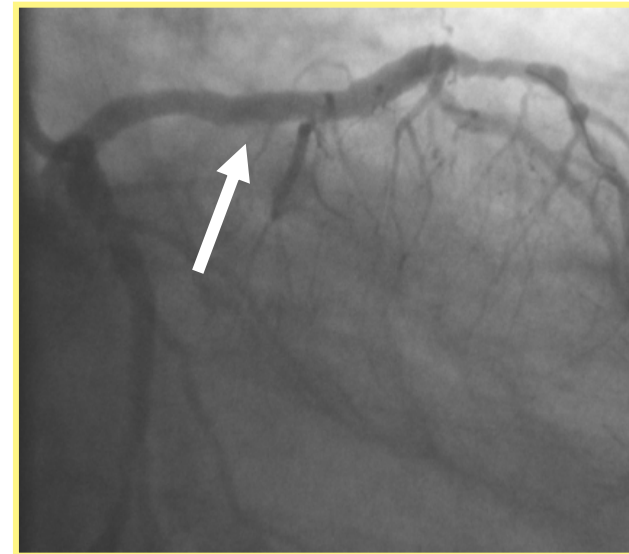
Nel prescrivere la codeina bisognerebbe perciò scegliere la dose più bassa per il periodo più breve e informare i pazienti sui rischi ed i segni della overdose di morfina

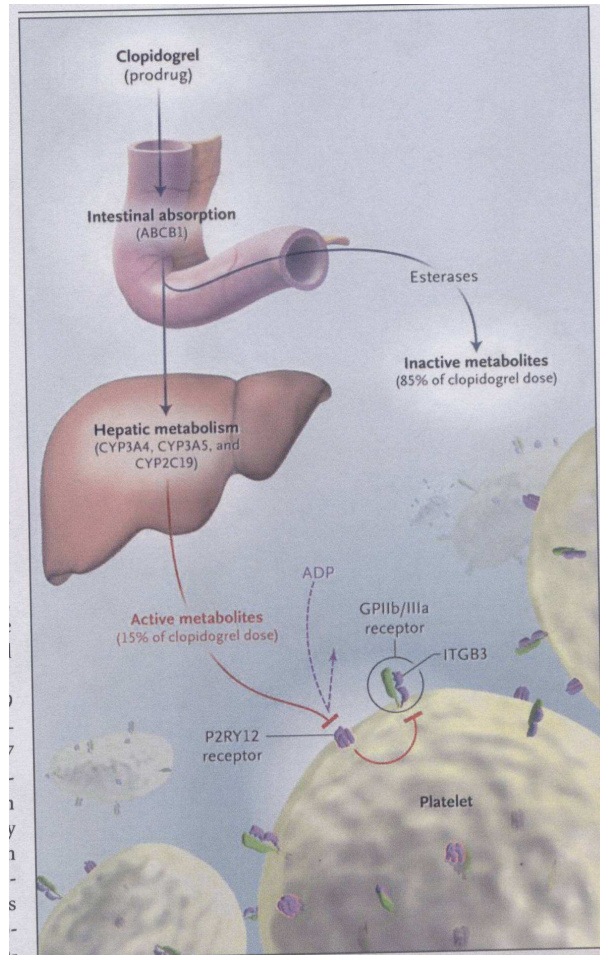
http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/Research Areas/Pharmacogenetics/ucm083378:htm

Clopidogrel

Il Clopidogrel (Plavix) è un antiaggregante piastrinico. In combinazione con l'Aspirina è il trattamento di scelta per **la prevenzione della trombosi dello stent** in pazienti sottoposti a interventi coronarici percutanei (PCI) per sindrome coronarica acuta (ACS)

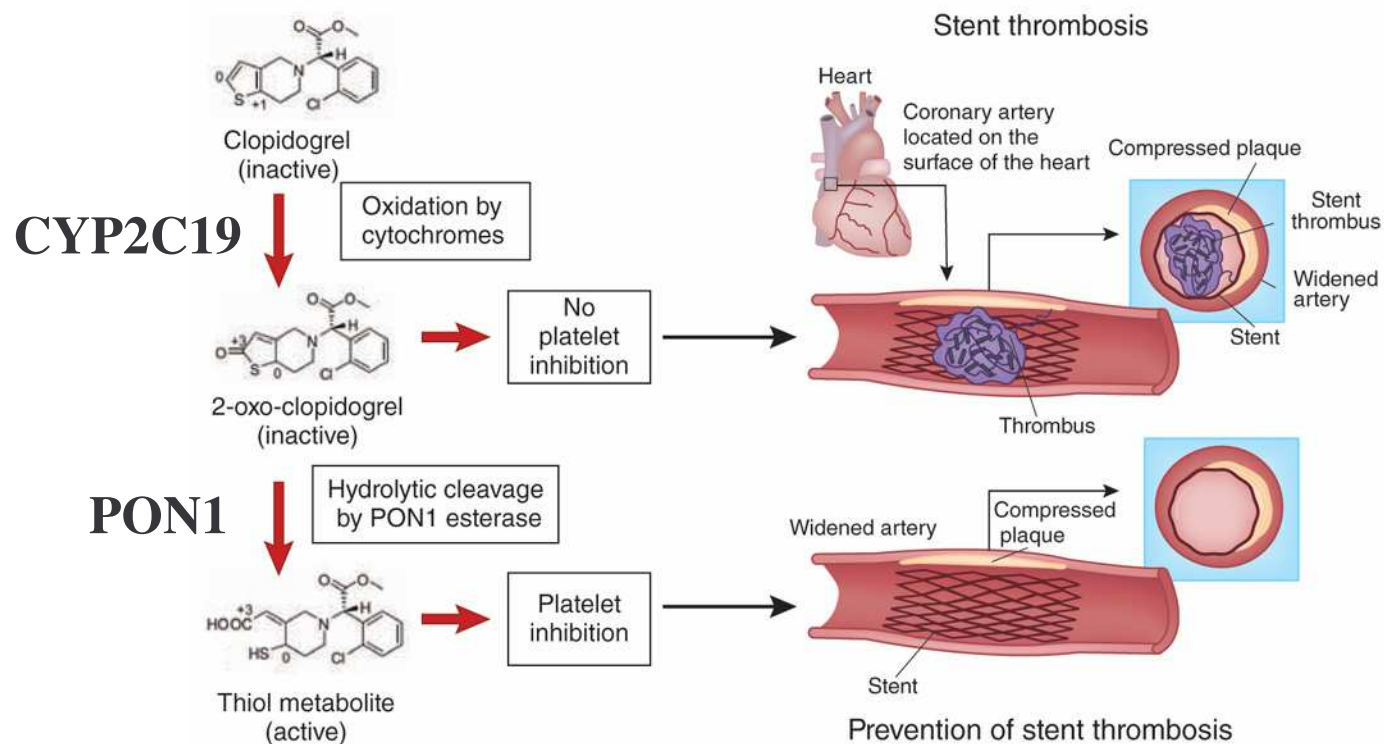
L'effetto del trattamento non è però uniforme in tutti i pazienti. Si stima che circa ¼ degli individui mostrino una risposta subterapeutica, dovuta in parte ai geni che governano l'assorbimento ed il metabolismo del farmaco

Angioplastica coronarica

Cortesia di DJ Angiolillo

Attività del Clopidogrel

Assorbimento intestinale
Gene ABCD1

Bioattivazione
Geni **CYP2C19** e **PON1** ⟶

Inibizione recettore P2RY12
che inattiva il recettore del
fibrinogeno coinvolto nella
aggregazione piastrinica

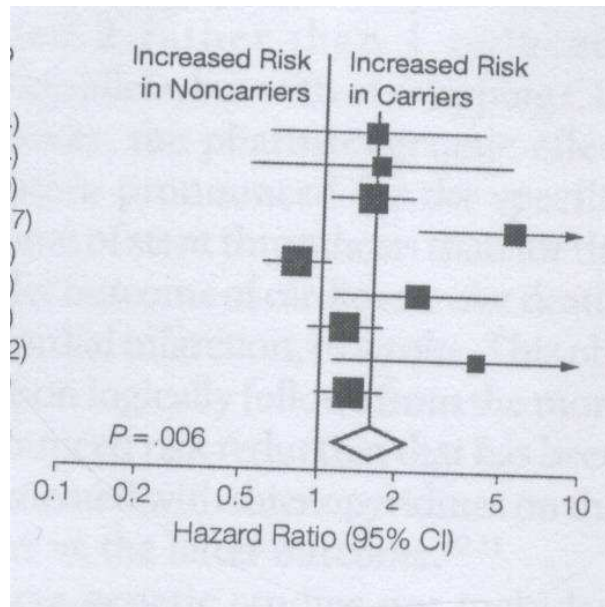
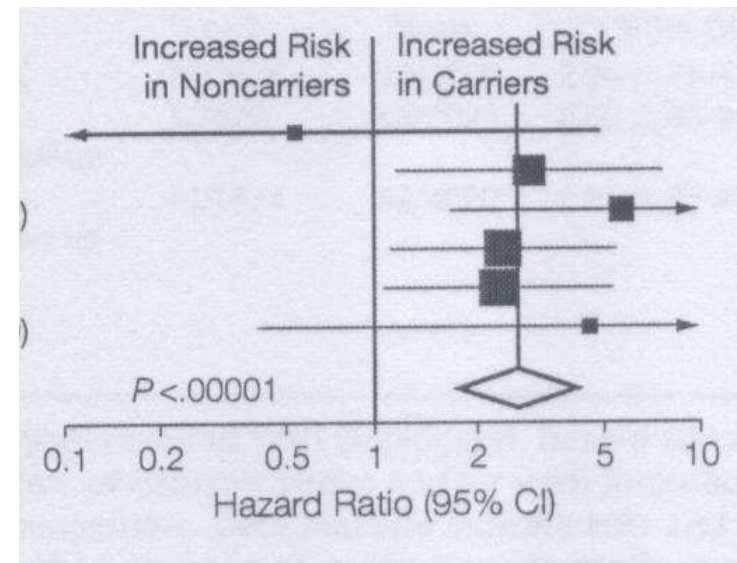
Metabolismo Clopidogrel

Topol EJ, NJ Schork 2011

Rischi in portatori di 1 o 2 alleli CYP2C19 con funzione ridotta

Morte cardiaca, IM, ictus

HR:1,57

Trombosi dello stent

Increased Risk in Noncarriers
Increased Risk in Carriers
P<.00001
0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
Hazard Ratio (95% CI)

HR:2,81

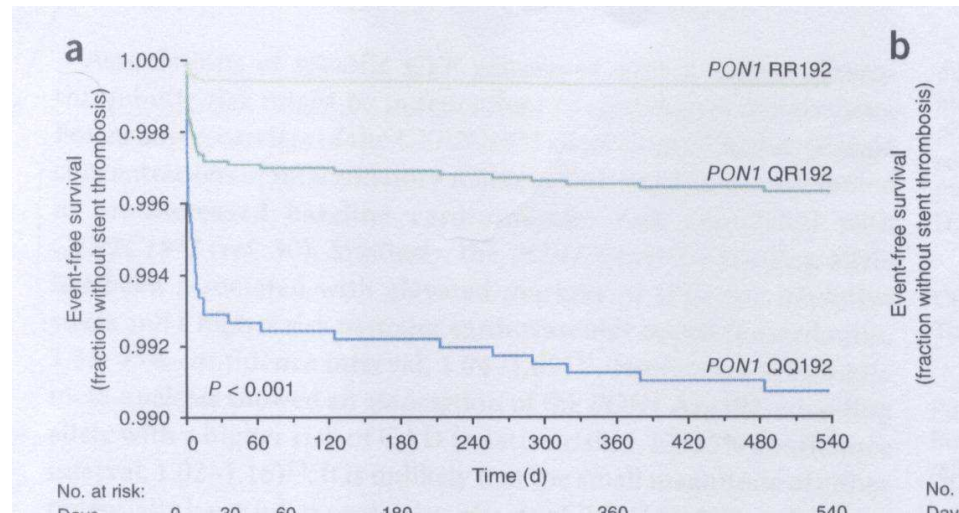
Mega JL et al, JAMA Oct 2010

Clopidogrel e test CYP2C19

2009: FDA aggiunge informazione sui deboli metabolizzatori (20-30% nei bianchi, 35-45% in neri e 50-65% in orientali)

2010: FDA aggiunge "Boxed Warning". Una meta-analisi conferma un rischio aumentato, e l'American College of Cardiology approva il test genetico, ma due nuovi studi non indicano alcun effetto significativo sugli eventi cardiovascolari in pazienti con ACS. Un editoriale ricorda che le varianti con funzione ridotta rappresentano solo parte del problema terapeutico totale

Wang, McLeod, Weinshilboum, NEJM March 2011

Probabilità di sopravvivenza dopo stent coronarico e genotipo PON1

Gli omozigoti per l'allele ipofunzionale Q hanno una diminuita attività dell'enzima paraoxonasi con riduzione del livello del farmaco attivo e della inibizione piastrinica, assieme ad un aumento del rischio di trombosi dello stent coronarico.
NOTA: Alcuni studi successivi non confermano l'associazione

Bouman HJ et al Nature Medicine Jan 2011

Prevenzione della trombosi dello stent coronarico

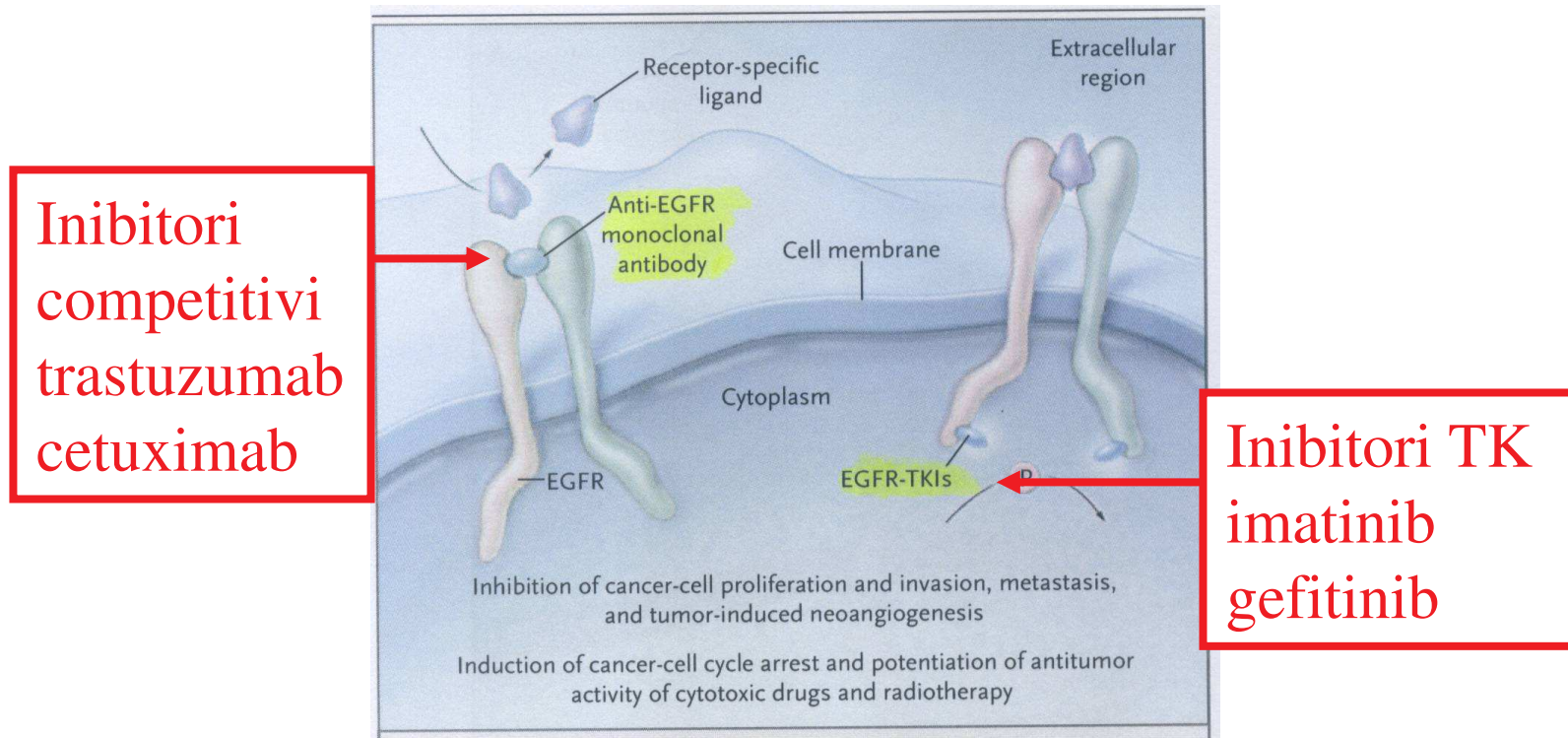
Nella terapia antipiastrinica bisogna bilanciare i benefici cardiovascolari con i rischi di sanguinamento

I recenti progressi nella farmacogenetica delle tienopirimidine (Clopidogrel, Ticlopidina, Prasugrel) aprono la prospettiva realistica di una scelta personalizzata dell'agente antipiastrinico più adatto

Patrono C e B Rocca, Ann Rev Med 2010

B

VARIAZIONI GENETICHE IN BERSAGLI DI FARMACI

Azione farmaci anti-recettori TK

Recettori Tirosina Chinasi: HER2/neu, EGFR, c-kit

Ciardiello F e G Tortora 2008

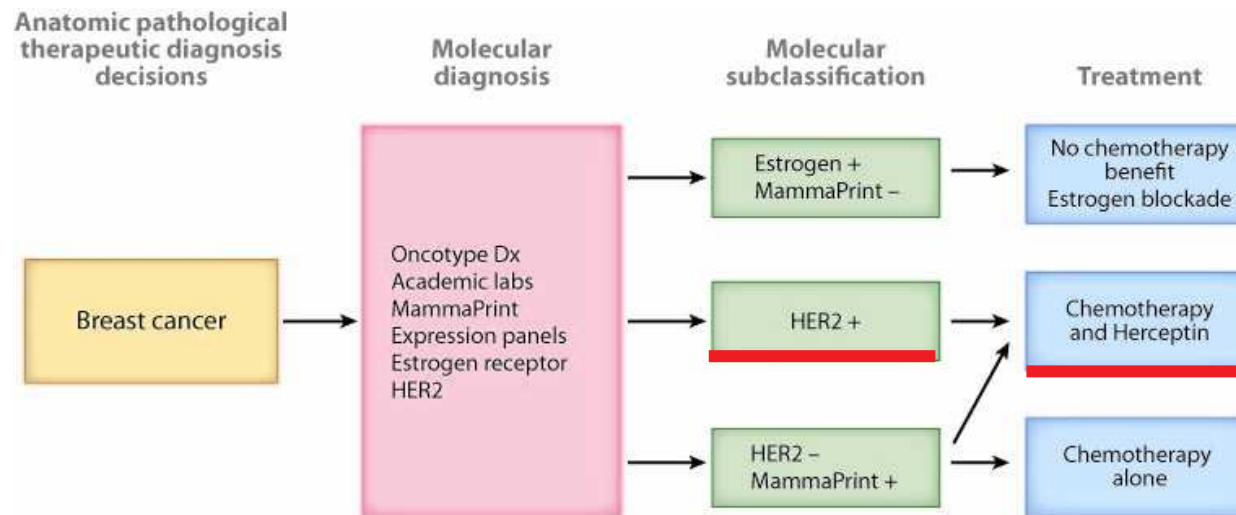
Diagnostica di accompagnamento nella terapia personalizzata di tumori con farmaci a bersaglio molecolare

HER2/neu iperespresso in Ca mammario: Herceptin (**trastuzumab**)

EGFR espresso in Ca colorettale: Erbitux (**cetuximab**) o in Ca polmone (**gefitinib**)

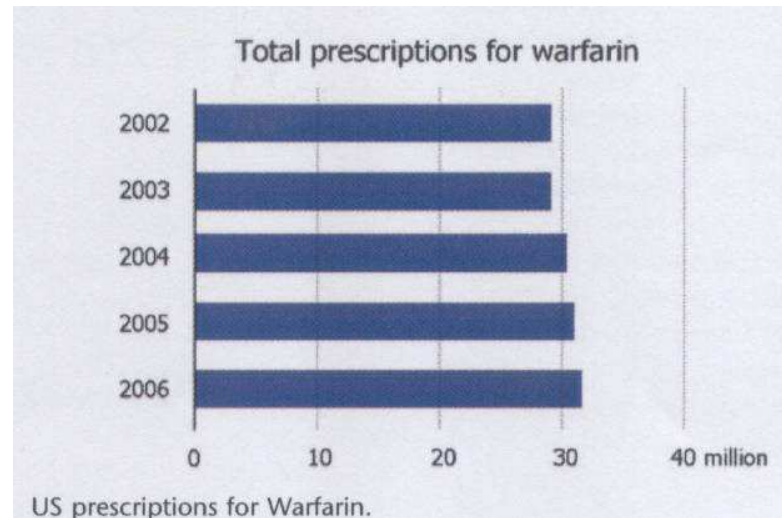
c-kit espresso in Ca gastrointestinale stromale: Gleevec (**imatinib** mesilato)

Hamburg MA e FS Collins The path to personalized medicine NEJM June 2010

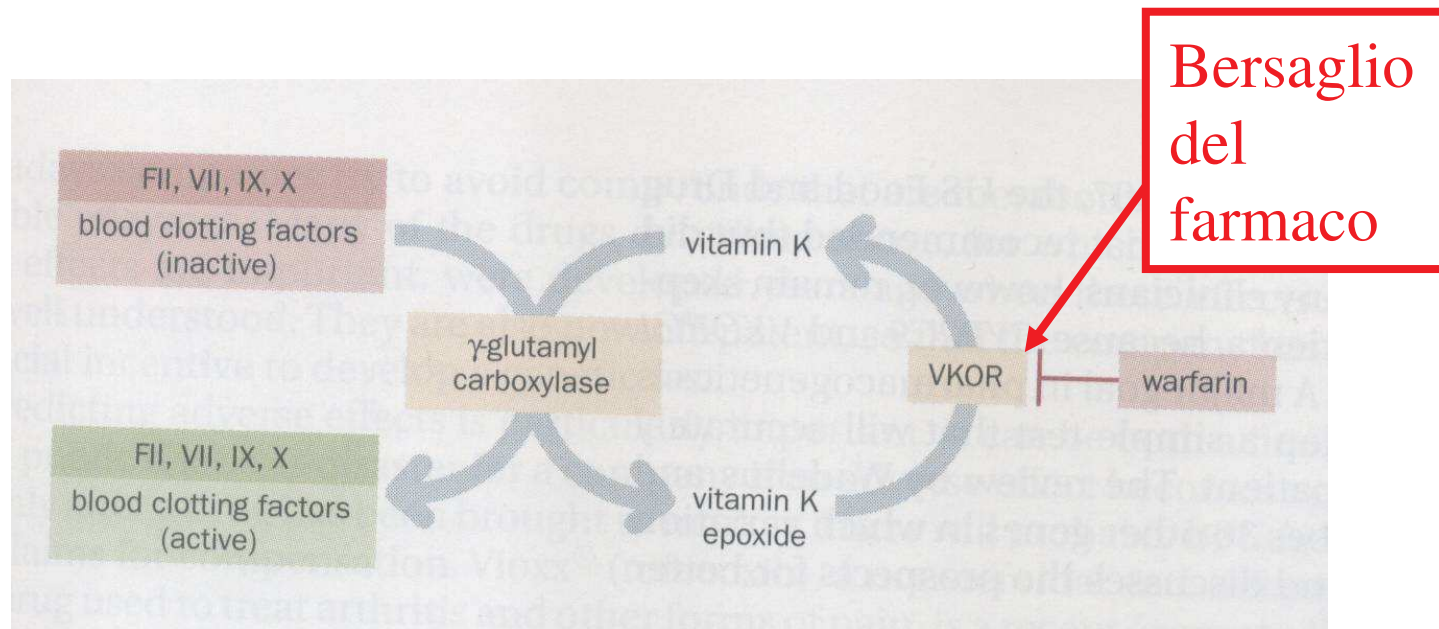
Stratificazione genetica della farmacoterapia del Ca mammario

MammaPrint: il primo test di profilo di espressione approvato FDA (70 geni)

VARIAZIONI GENETICHE NEL METABOLISMO E IN BERSAGLI DI FARMACI

Warfarin (Coumadin)

US prescriptions for Warfarin.

Un anticoagulante molto usato per prevenire ictus, trombosi ed embolia Il dosaggio deve essere personalizzato: alcune persone possono avere un eccessivo aumento del rischio di emorragia con le dosi normali

Topol E, 2008

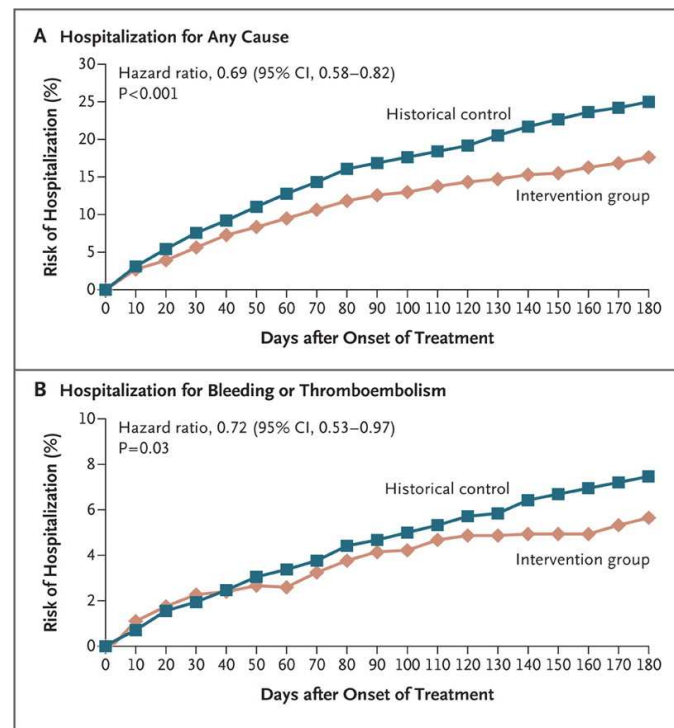
Meccanismo d'azione del Coumadin

Il Coumadin inibisce l'enzima VKOR, limitando la quantità di Vitamina K attiva, cofattore essenziale per l'attivazione di alcuni fattori della coagulazione

Strachan e Read Hum Mol Genet 2011

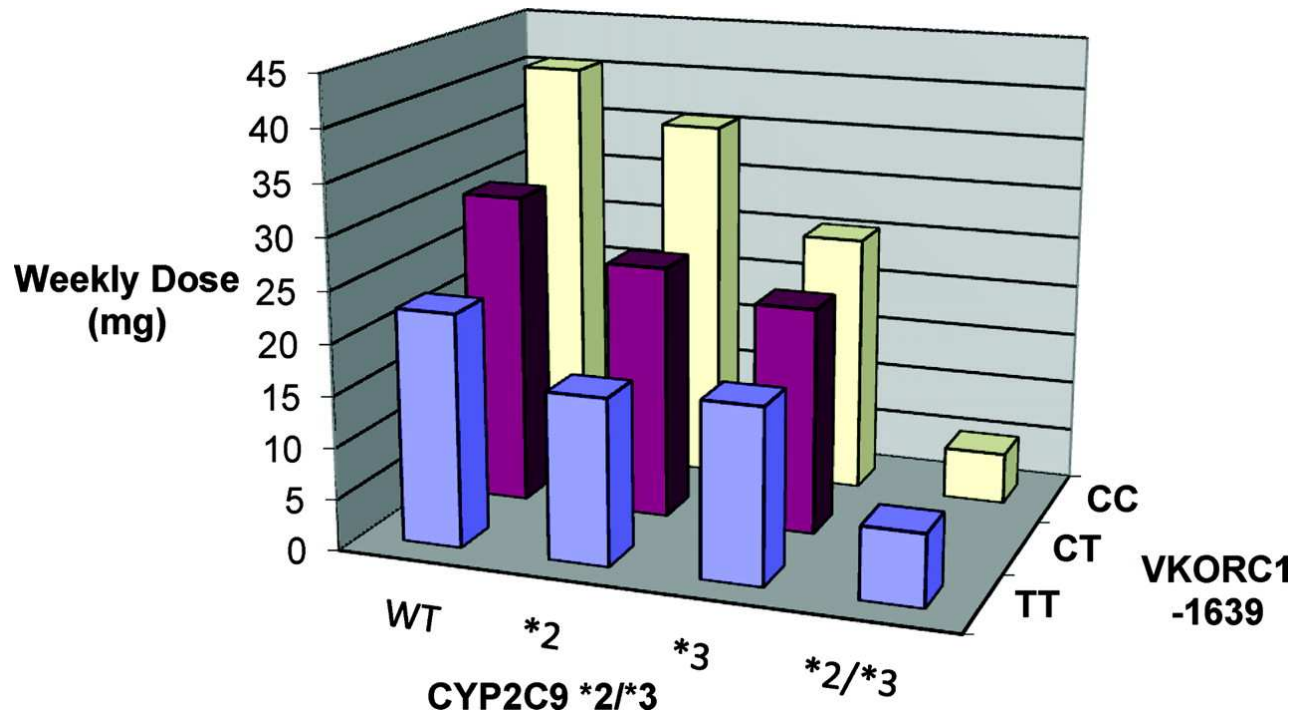
Farmacogenetica del Coumadin

- Polimorfismi ipofunzionali dei due geni **CYP2C9**, (che catabolizza il farmaco) e **VKORC1** (Vitamin K epoxide reductase, enzima bersaglio del farmaco che attiva fattori della coagulazione) sono responsabili di circa il 18% e 30% rispettivamente della variabilità interindividuale del dosaggio necessario
- Il test di di CYP2C9 e VKORC1 migliora la determinazione del dosaggio in pazienti che richiedono alto o basso dosaggio

Int.Warfarin Pharmacogen.Consortium 2009

Rischio di ospitalizzazione in pazienti in terapia con Warfarin dopo genotipizzazione

Ricoveri per emorragia nel gruppo genotipizzato per VKORC1 e CYP2C9: meno 28%

Wang L, McLeod HL e Weinshilboum RM, NEJM 24.3.2011

Dosaggio su base farmacogenetica

Carlquist J F , Anderson J L, “Using pharmacogenetics in real time to guide Warfarin initiation”, Circulation, 6 dicembre 2011

Test FG per il Coumadin

Non c'è ancora la dimostrazione di un vantaggio per la sicurezza o la efficacia della terapia.

Il test farmacogenetico è attualmente un'opzione non un obbligo. E' utile incorporare anche fattori clinici per stimare meglio il dosaggio individuale prima di iniziare la terapia.

Conclusione: l'impatto della farmacogenetica per l'inizio della terapia con Warfarin rimane al momento incerto

Carlquist J F , Anderson J L, "Using pharmacogenetics in real time to guide Warfarin initiation", Circulation, 6 dicembre 2011

Biomarcatore genomico

Una caratteristica misurabile del DNA o dell'RNA che indica un processo biologico normale o un processo patologico o una risposta a un intervento terapeutico o di altro tipo

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002880.pdf

Biomarcatori genomici validi (BGV)

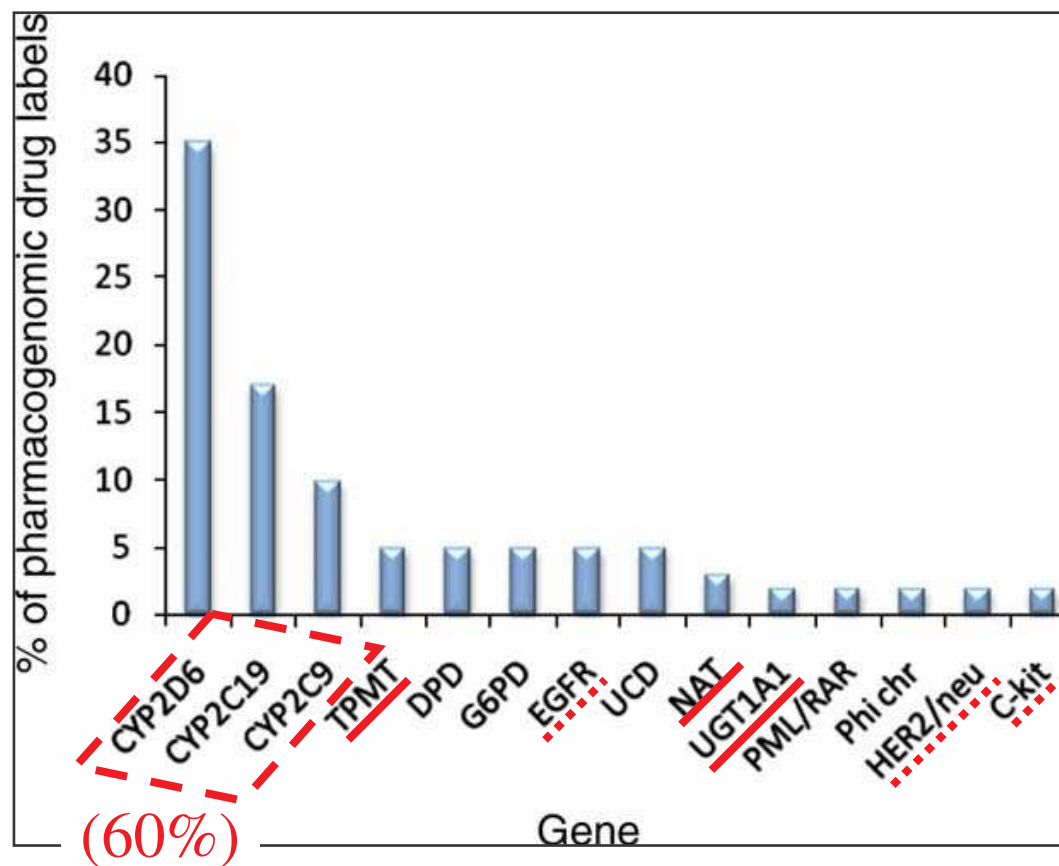
Un biomarcatore è considerato valido quando è determinato da un test analitico con caratteristiche di resa note, in presenza di dati scientifici accettati o prove del significato fisiologico, tossicologico, farmacologico o clinico dei risultati del test

http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm

Biomarcatori genomici validi nel contesto dei farmaci approvati

Informazioni farmacogenomiche sono contenute in circa il 10% dei farmaci approvati dall'FDA, cioè più di 200 farmaci in commercio negli USA. Per alcuni di questi farmaci si raccomanda o si prescrive il test genetico

http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm

Informazioni su biomarcatori genomici in farmaci approvati FDA

Ingelman-Sundberg M, SC Sim 2010

TEST FARMACOGENETICI

S Marsh S, McLeod HL 2006